UEBER THEBAÏN.

INAUGURAL-DISSERTATION

ZUR

ERLANGUNG DER DOCTORWÜRDE

DER

HOHEN PHILOSOPHISCHEN FACULTÄT

DER

UNIVERSITÄT MARBURG

VORGELEGT

VON

WILLIAM CREWDSON HOWARD

AUS

TOTTENHAM (LONDON).

MARBURG.

1884

Druck von Metzger & Wittig in Leipzig.

Unter den zahlreichen stickstoffhaltigen Verbindungen haben wohl keine solches Interesse erregt, wie die Alkaloïde; trotzdem aber blieb unsere Kenntniss derselben lange eine sehr unvollständige. Obwohl eine Reihe von Methoden zur Synthese organischer Basen durch die Entdeckungen von A. W. Hofmann und Würtz bekannt wurde, ist es erst in der neuesten Zeit gelungen, Einblicke in die Constitution der Basen des Pflanzenreichs zu erhalten. Die Ursache hierfür lag einerseits in der complicirten Natur dieser Verbindungen, welche zu ihrem Verständniss durchaus ein Studium der einfacheren Verhältnisse bedingte, andererseits aber darin, dass die chemische Forschung sich mit Vorliebe einer anderen Richtung zugewandt hatte: der Chemie des Steinkohlentheeres. Auf jenem Gebiete war durch die glückliche Benzoltheorie Kekulé's der Anstoss zu den vielseitigsten Untersuchungen gegeben worden, welche, Hand in Hand mit den Bedürfnissen der Industrie gehend, diese und die Wissenschaft förderten.

Eine gleiche Unterstützung steht jetzt für die Chemie der Alkaloïde in Aussicht; und diese sind der Gegenstand zahlreicher und rationell vorgehender Untersuchungen geworden, seitdem Beziehungen zum Pyridin und Chinolin erkannt worden sind.

Die Basen der Chinarinden, ferner Nicotin, Atropin, das Morphin, Narcotin, Berberin, Piperidin und Coniin sind als Derivate des Pyridins erkannt; und da die Annahme, auch die meisten anderen Basen des Pflanzenreichs seien Derivate desselben, nicht unberechtigt erschien, hat man schon die „Alkaloïde“ als die „in Planzen vorkommenden Pyridinderivate“

definirt.[1] Ob diese Auffassung auch für das Thebaïn, den Gegenstand der vorliegenden Untersuchung richtig ist, darauf komme ich am Schlusse der Abhandlung zu sprechen.

Wesentlich zwei Reactionen waren es, welche einen Zusammenhang verschiedener Alkaloïde mit dem Pyridin resp. Chinolin erkennen liessen: die Kalischmelze und die Oxydation. Die erste Operation führt zu jenen Basen oder deren Homologen, die zweite zu den Carbonsäuren derselben, welche unter Abspaltung von Kohlensäure leicht in die Basen übergeführt werden konnte.

Gerhardt entdeckte das Chinolin, als er Cinchonin mit Aetzkali erhitzte; die gleiche Reaction wurde später auch bei den anderen Chinabasen untersucht, und trug viel zur Kenntniss derselben bei.

Mit Sicherheit als Pyridincarbonsäure erkannt wurde die Nicotinsäure von Laiblin,[2] nachdem schon früher Huber[3] eine diesbezügliche Vermuthung ausgesprochen hatte. Daran schlossen sich die Arbeiten von Hoogewerff und van Dorp,[4] Ramsay und Dobbie,[5] Weidel,[6] Skraup,[7] Königs,[8] welche die Oxydationsproducte der China- und Chinolinbasen untersuchten, und die resultirenden Säuren als Derivate des Chinolins resp. als Pyridintri-, di- und monocarbonsäuren erkannten. Aus Berberin erhielt Weidel[9] eine Pyridintricarbonsäure; v. Gerichten[10] erkannte die Apophyllensäure, das Oxydationsproduct des Cotarnin's, als Derivat der Cinchomeronsäure, einer Pyridindicarbonsäre, Königs[11] oxydirte Piperidin zu Pyridin.

---

[1] Königs, Studien über die Alkaloïde. 1880. p. 31.
[2] Laiblin, A. d. Ch. 196. 129. 1877.
[3] Huber, Ber. 1870. 849.
[4] Hoogewerff und van Dorp, A. d. Ch. 204. 84. Ber. 12. 747.
[5] Ramsay und Dobbie, J. of Ch. Soc. 1879. 189.
[6] Weidel, A. d. Ch. 173. 76.
[7] Skraup, Ber. 12. 230. 1104.
[8] Königs, Ber. 12. 97. 252.
[9] Weidel, Ber. 12. 415.
[10] v. Gerichten, Ber. 13. 1635.
[11] Königs, Ber. 12. 2341.

In dem Opium kommen eine ganze Anzahl von Alkaloïden vor, in grösserer Menge jedoch nur Morphin und Narcotin, eine nahe Verwandtschaft aller Opiumalkaloïde scheint nicht vorhanden zu sein; im Gegentheil lässt eine Uebersicht mit Angabe ihrer Zusammensetzung schon hervortreten, dass sie verschiedenen Reihen angehören:

Morphin	$C_{17}H_{19}NO_3$.	Papaverin	$C_{21}H_{21}NO_4$.
Codeïn	$C_{18}H_{21}NO_3$.	Lanthopin	$C_{23}H_{25}NO_4$.
Pseudomorphin	$C_{17}H_{19}NO_4$.	Protopin	$C_{20}H_{19}NO_5$.
Thebaïn	$C_{19}H_{21}NO_3$.	Cryptopin	$C_{21}H_{23}NO_5$.

Codamin, Landamin	$C_{20}H_{25}NO_4$.	Narcotin	$C_{22}H_{23}NO_7$.
		Oxynarcotin	$C_{22}H_{23}NO_8$.
Landanosin	$C_{21}H_{27}NO_4$.	Narceïn	$C_{23}H_{29}NO_9$.
Mekonidin	$C_{21}H_{23}NO_4$.	Hydrocotarnin	$C_{12}H_{15}NO_3$.

Die drei erstgenannten: Morphin, Codeïn und Pseudomorphin, sind mit einander nahe verwandt; und ebenso stehen die vier letztgenannten in Beziehung zu einander, insofern als Narcotin, Oxynarcotin und Narceïn den Atomcomplex des Mekonins enthalten, Hydrocotarnin aber sowohl aus Narcotin als auch aus Oxynarcotin erhalten werden kann.

Von den übrigen Opium-Alkaloïden wissen wir nicht viel mehr als ihre Zusammensetzung, welche durch die umfassenden Untersuchungen Hesse's festgestellt wurde; nur das Thebaïn und Papaverin sind etwas besser bekannt; einer Erforschung ihrer Constitution steht die Schwierigkeit ihrer Beschaffung im Wege, da ihre Menge gegenüber Narcotin und Morphin im Opium sehr zurücktritt.

Bevor ich an die Beschreibung meiner Versuche mit dem Thebaïn herantrete, beabsichtige ich die Untersuchungen über Opiumalkaloïde, soweit sie für die Beurtheilung ihrer Constitution in Betracht kommen, zu besprechen; diese beziehen sich, wie schon erwähnt, nur auf Narcotin und Morphin. Ueber das erstere theile ich nur die wichtigsten Resultate mit, während ich das Morphin ausführlicher behandle, da die bei diesem gemachten Beobachtungen zu meinen Versuchen mit dem Thebaïn Veranlassung gaben.

Narcotin.

Durch Oxydation und durch Einwirkung von Wasser wird das Narcotin in einen sauren und einen basischen Atomcomplex gespalten; der einfachste Verlauf dieser Spaltung wird durch folgende Gleichung ausgedrückt:

$$\underbrace{C_{22}H_{23}NO_2}_{\text{Narcotin.}} + H_2O = \underbrace{C_{12}H_{13}NO}_{\text{Cotarnin}} + \underbrace{C_{10}H_{10}O_4(H_2O)}_{\text{Mekonin}}.$$

Das Mekonin ist ein Dimethoxyphtalid von folgender Constitution:

$$C_6H_2 \begin{cases} 1.\ CH_2 \\ 2.\ CO \end{cases} \!\!> O \quad \begin{matrix} \\ \\ 3.\ OCH_3 \\ 4.\ OCH_3 \end{matrix}$$

Von den complicirten Umsetzungen des Cotarnins ist zu erwähnen seine Umwandlung in Cotarnaminsäure:

$$C_{12}H_{13}NO_3 + HCl = C_{11}H_{11}NO_3 + CH_3Cl,$$

welche auf das Vorhandensein einer Gruppe $COOCH_3$ schliessen lässt.

Durch die Einwirkung von Brom auf Cotarnin wird eine Bromtarkonin $C_{11}H_8BrO_3$ genannte Verbindung erhalten, welche einerseits durch Oxydation, ebenso wie Cotarnaminsäure, in Apophyllensäure, andererseits in Dibrompyridinmethylchlorid übergeführt wurde. Diese beiden Beobachtungen, welche sichere Anhaltspunkte gaben, denn die Apophyllensäure wurde als Derivat der Cinchomeronsäure erkannt, machte v. Gerichten[1] im Verlaufe seiner schönen Untersuchungen über Cotarnin.

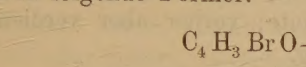
Die Apophyllensäure ist nach v. Gerichten eine Verbindung, welcher folgende Constitution zukommt:

$$C_5H_3 \begin{cases} COOH \\ \equiv N - CH_3 \\ CO - O \end{cases};$$

[1] A. 210. 85.

beim Erhitzen mit Chlorwasserstoffsäure liefert sie Cinchomeronsäure.

Die Constitution des Bromtarkonins giebt v. Gerichten durch folgende Formel:



welche jedoch nicht einwurfsfrei ist, denn die Gruppe C_4H_3BrO- kann nicht wohl einwerthig fungiren, und ebenso die Gruppe C_5H_3N nicht dreiwerthig.

Morphin.

Die wohl schon lange ausgesprochenene Vermuthung, dass Codeïn in nächster Beziehung zu Morphin stehe, dass es der Methyläther des letzteren sein werde, wurde sehr wahrscheinlich, als Mathiessen und Wright[1] beobachteten, dass sowohl Morphin als Codeïn beim Erhitzen mit Schwefelsäure resp. Salzsäure Apomorphin liefere; mit Sicherheit konnte man sich über die Beziehungen aber erst aussprechen, als es Grimaux[2] gelang, ein Methyl in Morphin einzuführen, und er so Codeïn erhielt.

Das Morphin, eine tertiäre Base, enthält zwei Hydroxyle; es lassen sich zwei Säurereste einführen; das von Polstorff als Tribenzoylmorphin angesprochene Product ist die Dibenzoylverbindung. Behandelt man Morphin bei Gegenwart von Alkalien mit Alkyljodiden, so tritt ein Alkyl an Stelle eines Hydroxylwasserstoffs: so entsteht mit Jodmethyl das Methylmorphin oder Codeïn. Durch die Einwirkung von Alkali auf gleichzeitig entstandenes Methylmorphinmethyljodid bildet sich zu gleicher Zeit eine Methylmorphimethin (nach Grimaux: Methocodeïn) genannte Verbindung.

Methylmorphimethin nimmt nur noch ein Säureradical auf; das zweite eingetretene Methyl muss also entweder mit Stickstoff oder mit Kohlenstoff verbunden sein; es ist nicht

---

[1] A. Spl. 7. 172.
[2] C. R. 92. 1140.

an das zweite Hydroxyl getreten. Weitere Alkyle einzuführen, gelingt nicht; das Methylmorphimethin jedoch addirt als tertiäre Base Alkyljodide.

Die Zersetzung dieser Methylmorphimethinalkyljodide lieferte sehr interessante Resultate; vorher aber verdienen einige andere Punkte Erwähnung.

Das Hydroxyl, welches den phenolartigen Charakter des Morphins bestimmt, also die Alkyle aufnimmt, geht mit in Apomorphin über.

Auffallend ist, dass Morphinmethyljodid kein Wasserstoffatom gegen Alkyle austauscht; weder lässt sich ein solches in das Hydroxyl einführen, noch findet eine Umlagerung desselben statt, wie diejenige des Methylmorphinmethyljodides in Methylmorphimethin.

v. Gerichten und Schrötter[1] haben vor nicht langer Zeit Beziehungen des Morphins zum Phenanthren kennen gelehrt, welche daher ganz besonders geeignet sind, die Constitution des Morphins aufzuklären.

Bei der Destillation des Morphins mit Zinkstaub bebachteten v. Gerichten und Schrötter Phenanthren, Pyrrol, Pyridin, Trimethylamin und eine Base, die sie für Phenanthrenchinolin halten.

Diese Beobachtungen erhielten eine sehr erwünschte Bestätigung durch eine von denselben Forschern ausgeführte Untersuchung der aus dem Methylmorphiaethinmethyljodid entstehenden Spaltungsproducte.

Die Spaltung von Ammoniumbasen hat A. W. Hofmann[2] zum Gegenstand einiger interessanter Abhandlungen gemacht. Frühere Untersuchungen hatten ihm gezeigt, dass aliphatische Ammoniumhydroxyde unter Temperatureinfluss zersetzt werden im Sinne der Gleichung:

$$(R)_3 N \overset{II}{(RH)} OH = R_3 N + \overset{II}{R} + H_2 O$$

und eine vorhandene Methylgruppe immer mit dem Stickstoff verbunden bleibt; so entsteht aus $(CH_3)_3 C_2 H_5 N OH = (CH_3)_3 N + H_2 O + C_2 H_4$. Diese Gesetzmässigkeit legte Versuche mit

[1] A. 210. 105.

[2] Hofmann, Ber. 14. 494. 659. 905.

dem Piperidin nahe. Von diesem hatte Cahours[1] ein Derivat: das Dimethylpiperylammoniumjodid: $C_5H_{10}(CH_3)_2NJ$ kennen gelehrt.

Bei dem Hydroxyde dieser Verbindung erwartete nun Hofmann einen Zerfall der Gruppe C_5H_{10}; die Reaction verlief aber anders, es entsteht eine tertiäre Base, Dimethylpiperidin: $C_5H_9(CH_3)_2N$ unter einfacher Abspaltung von Wasser:

$$C_7H_{16}NOH - H_2O = C_7H_{15}N.$$

Durch Einwirkung von Salzsäure auf Dimethylpiperidin wird das tertiäre Methylpiperidin zurückgebildet; diese Beobachtung veranlasste Hofmann für Dimethylpiperidin die Constitution: $(C_5H_9)(CH_3)_2N$ zu verwerfen und anzunehmen, dass das zweite Methyl ein Wasserstoffatom der Gruppe C_5H_{10} vertreten habe, jenes also: $(C_5H_9CH_3)(CH_3)N$ sei, denn jene Verbindung hätte ein secundäres Methylpiperidin bei Herausnahme eines Methyls liefern müssen.

Erst das weitere Additionsproduct des Dimethylpiperidins mit Jodmethyl zerfällt in dem von Hofmann erwarteten Sinne:

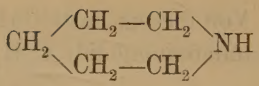
$$C_5H_9CH_3CH_3NCH_3OH =$$
$$(CH_3)_3N + H_2O + C_5H_8$$

Später sind von Michael[2] und Ladenburg[3] andere Ansichten ausgesprochen worden; nach ihnen würde doch die von Hofmann abgelehnte Formel die richtige sein; experimentelle Gründe für diese oder jene Auffassung wurden jedoch nicht gebracht.

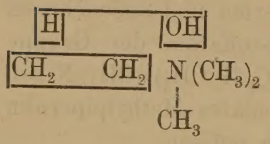
Herr Dr. W. Roser macht mich indessen auf folgende Betrachtungen aufmerksam: das Verhalten des Methylpiperidins entspricht vollkommen der von A. W. Hofmann entdeckten Gesetzmässigkeit. wenn man für Piperidin die Constitution:

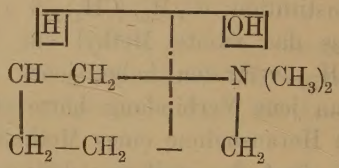
---

[1] Cahours, A. ch. ph. (3.) 38. 76.
[2] Michael, Ber. 14. 2105.
[3] Ladenburg, Ber. 16. 2059.



annimmt. Die Umwandlung des Dimethylpiperidylammoniumhydroxydes verläuft ganz analog derjenigen des Trimethylaethylammoniumhydroxydes. Bei dem letzteren wird die Aethylgruppe vom Stickstoff losgelöst, und es findet Zerfall statt; auch in dem Dimethylpiperidylammoniumhydroxyd wird eine Bindung zwischen Kohlenstoff und Stickstoff gelöst; es tritt jedoch kein Zerfall des Molecüles ein, weil das Alkyl zweiwerthig mit dem Stickstoffatome verbunden ist. Die folgenden Formeln zeigen die vollkommene Analogie:





Dem Dimethylpiperidin käme dann die Constitution:

$$CH_2 = CH - CH_2 - CH_2 - CH_2 - N(CH_3)_2$$

zu, welche auch Ladenburg angiebt (Ber. 16. 2059).

Der Beweis für diese Auffassung dürfte wohl durch eine Synthese nicht allzuschwer zu erbringen sein.

Die von Hofmann beobachtete Zurückverwandlung des Dimethylpiperidins in Methylpiperidin ist dann vielleicht auf eine primäre Addition von Chlorwasserstoffsäure, Bildung eines Ammoniumchlorides und nachfolgende Abspaltung von Chlormethyl zurückzuführen. Auf eine derartige Interpretation weist auch die Untersuchung Merlings[1] hin, welcher als Einwirkungsproduct von Brom auf Dimethylpiperidin ein Ammoniumbromid erhielt; dieses würde nach obiger Auffassung erst secundär aus einem Dibromdimethylpiperidin entstanden sein:

---

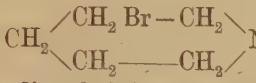
[1] Ber. 17. 2141.

$$CH_2 = CH - CH_2 - CH_2 - CH_2 - N(CH_3)_2 + Br_2 =$$

Dimethylpiperidin.

$$= CH_2Br - CHBr - CH_2 - CH_2 - CH_2 - \overset{II}{N}(CH_3)_2 =$$

Bibromdimethylpiperidin.



Bromdimethylpiperidinammoniumbromid.

Hiernach wird man zu dem Schlusse geleitet, dass die Basen, bei welchen eine zweimalige Addition eines Jodalkyles an eine Base nothwendig ist, um zu einem Ammoniumhydroxyd zu gelangen, welches beim Erhitzen zerfällt, ein zweiwerthiges Radical durch zwei Kohlenstoffatome an Stickstoff gebunden enthalten.

Ein dem Dimethylpiperidin ganz analoges Verhalten zeigen Dimethylconiin und Dimethylpiperideïn (Ber. 14. 1347 und Ber. 17. 2142). Die Beobachtungen Hofmann's gaben v. Gerichten und Schrötter[1] Veranlassung zu gleichartigen Versuchen mit Morphin-Derivaten.

Der Uebergang des Methylpiperidins in Dimethylpiperidin entspricht der von Grimaux[2] zuerst beobachteten Bilddung von Methylmorphimethin (Methocodeïn) aus Methylmorphin (Codeïn); v. Gerichten und Schrötter gewannen nun aus Methylmorphin (Codeïn), Brommethylmorphin (Bromcodeïn) und aus Aethylmorphin die Verbindungen Methylmorphiaethin, Brommethylmorphiaethin und Aethylmorphiaethin (Codaethylin).

$C_{17}H_{18}NO_2OCH_3$	$\longrightarrow$	$C_{17}H_{17}(C_2H_5)NO_2OCH_3$
Methylmorphin oder Codeïn		Methylmorphiaethin (Aethocodeïn)
$C_{17}H_{17}BrNO_2OCH_3$	$\longrightarrow$	$C_{17}H_{16}Br(C_2H_5)NO_2OCH_3$
Brommethylmorphin		Brommethylmorphiaethin
$C_{17}H_{18}NO_2OC_2H_5$	$\longrightarrow$	$C_{17}H_{17}(C_2H_5)NO_2OC_2H_5$
Aethylmorphin		Aethylmorphiaethin (Codaethylin)

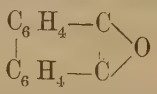
[1] v. Gerichten und Schrötter, Ber. 15. 1484. 2179.

[2] Grimaux, Ber. 14. 2693.

und untersuchten die Spaltungsproducte der aus diesen erhaltenen Ammoniumhydroxyde. Die Spaltung des aus Methylmorphiaethin dargestellten Ammoniumhydroxydes wird nach v. Gerichten und Schrötter durch folgende Gleichung ausgedrückt:

$$C_{18}H_{20}(C_2H_5)NO_3CH_3OH = {}_2H_2O + C_3H_7(C_2H_5)CH_3N + C_{15}H_{10}O_2;$$

der Verbindung $C_{15}H_{10}O_2$ entsprechende wurden aus Brommethylmorphiaethin und Aethylmorphiaethin gewonnen; jenes gab $C_{15}H_9BrO_2$, dieses $C_{16}H_{12}O_2$. Die Verbindung $C_{15}H_{10}O_2$ liefert nun mit Zinkstaub destillirt Phenanthren und ist als ein Derivat der Verbindung



aufzufassen; und zwar sind $C_{15}H_{10}O_2$ und $O_{16}H_{22}O_2$ Methoxyl- resp. Aethoxylderivate derselben.

Für das basische Spaltungsproduct glauben v. Gerichten und Schrötter gemäss obiger Gleichung und auf Grund der Analyse eines Platinsalzes auf die Zusammensetzung eines Methylaethylpropylamines schliessen zu können; Hesse[1] bemerkt jedoch, dass er aus Methylmorphimethin nicht das Dimethylpropylamin, sondern Trimethylamin erhielt; er möchte jener Gleichung die folgende substituiren:

$$C_{18}H_{20}NO_3CH_3CH_3OH = N(CH_3)_3 + C_{15}H_{10}O_2 + CH_3OH + CH_2 + H_2O,$$

und weist darauf hin, dass v. Gerichten und Schrötter wirklich Aethylen bei der fraglichen Reaction beobachteten.

Die Beziehungen des Morphins zu Pseudomorphin sind durch Hesse[2] nachgewiesen; er fand die Identität des letzteren mit der aus Morphin bei Einwirkung von salpetriger Säure oder Kupferoxydammoniak entstehenden Base.

---

[1] A. 222. 232.

[2] A. 222. 234.

Thebaïn.

Das Thebaïn wurde im Opium von Thiboumery entdeckt; mit seiner Untersuchung beschäftigten sich Pelletier (J. d. Pharm. XXI, 569), Couerbe (A. d. Ch. et de Phys. [2] LIX, 155), Kane (A. d. Ch. u. Pharm. 14. 9) und Anderson (A. 86. 179); Hesse[1] stellte seine Zusammensetzung fest, welche sich aus der Analyse von Salzen und der freien Base gleich $C_{19}H_{21}NO_3$ ergab. Die Base, welche durch Mineralsäuren schon in der Kälte verändert wird, geht nach Hesse beim kurzen Kochen mit verdünnter Salzsäure in das dem Thebaïn isomere Thebenin über; concentrirte Säure führt sie in eine amorphe Base über, welche Thebaicin genannt wurde.

Vergleicht man das Thebaïn mit den übrigen Alkaloïden des Opiums bezüglich ihrer Zusammensetzung, so drängt sich die Vermuthung auf, dass das Thebaïn dem Morphin und Codeïn verwandt sei, denn diese drei Alkaloïde enthalten je drei Atome Sauerstoff im Molecül. Wenn es möglich wäre, dem Thebain zwei Wasserstoffatome zu addiren, würde ein Homologes des Morphin und Codeïn entstehen:

$\underbrace{C_{17}H_{19}NO_3}$	$\underbrace{C_{18}H_{21}NO_3}$	$\underbrace{C_{19}H_{21}(H_2)NO_3}$
Morphin.	Codeïn.	Hypot. Hydrothebaïn.

Es schien nicht unmöglich, dass das Thebaïn ein Dimethylaether eines zweier Wasserstoffatome beraubten Morphins sei.

Eine solche Ueberführung hatte ich im Auge, als ich an die Versuche mit Thebaïn herantrat; es gelang mir aber eine Reduction in dem angedeuteten Sinne nicht, und nun glaubte ich das von Hesse entdeckte Thebenin als passenden Ausgangspunkt für weitere Versuche wählen zu sollen. Der Gedanke, die von Hesse angegebene Darstellungsmethode dieser Base zu verbessern, liess mich die Beobachtung machen, dass beim Erwärmen des Thebaïns mit concentrirter Chlorwasserstoffsäure eine neue, von mir Mor-

[1] A. 153. 69.

phothebaïn genannte Base entsteht. Diese habe ich näher untersucht.

Daran anschliessend habe ich Alkylhalogenadditionsproducte des Thebaïns und Morphothebaïns gewonnen, welche beweisen, dass beide Basen tertiäre sind. Die Zersetzung der ersteren gedachte ich näher zu untersuchen; es war von besonderem Interesse, zu sehen, ob hier wie aus dem Morphin ein Penanthrenderivat entstehe. Jedoch konnte ich die Frage nicht endgültig entscheiden, weil der Zersetzungsprocess ein sehr complicirter ist, die Reindarstellung sehr viel Mühe machte und schliesslich auch das Untersuchungsmaterial fehlte.

Die Einwirkung von Phosphorpentachlorid auf Thebaïn führte nur zu einem amorphen, nicht chlorhaltigen Producte.

Ich gehe nun zur Beschreibung meiner Versuche über.

Einwirkung von Brom auf Thebaïn.

Da directe Reductionsversuche des Thebaïns zu keinem Resultate führten, untersuchte ich die Einwirkung von Brom, um das entstehende Bromproduct eventuell zu reduciren.

In einer verdünnten Lösung des Thebaïns in Bromwasserstoffsäure verursacht Bromwasser die Ausscheidung einer schweren, gelbrothen Verbindung, welche beim Umschütteln der Lösung wieder verschwindet, so lange noch ein Ueberschuss des Thebaïns vorhanden ist. Durch einen Bromüberschuss wird die gelbrothe Verbindung gefällt; abfiltrirt, mit Wasser sorgfältig ausgewaschen und über Schwefelsäure getrocknet, enthält sie nach dem Ergebniss zweier Analysen 55,7 und 55,4 % Brom. Danach ergiebt sich, dass je sechs Atome Brom mit einem Molecül Thebaïn in Reaction traten, und da die Verbindung bei Gegenwart von überschüssigem Thebaïn wieder in Lösung geht unter Bildung des nachstehend besprochenen Monobromthebaïns, so wird man sie als Bromthebaïntetrabromid $C_{19}H_{20}BrNO_3Br_4$ aufzufassen haben, welches 56,3 % Br verlangt.

Setzt man der Lösung des Thebaïns in Bromwasserstoffsäure so viel Bromwasser zu, dass gerade noch ein auch

bei andauerndem Digeriren nicht mehr verschwindender Niederschlag entsteht, und fällt die filtrirte Flüssigkeit mit Ammoniak, so erhält man einen flockigen, anfangs röthlichen, später bläulich werdenden Niederschlag des Bromthebaïns $C_{19}H_{20}BrNO_3$. Eine Analyse des über Schwefelsäure getrockneten Productes ergab 23,14 % Brom, während die Formel $C_{19}H_{20}BrNO_3$ 20,5 % Brom verlangt. Als das Bromthebaïntetrabromid, in Wasser suspendirt, bei Gegenwart von Schwefelsäure mit Natriumamalgam behandelt wurde, ging es bald in Lösung; und aus dieser wurde durch Ammoniak eine Verbindung ausgefällt, welche sich wie das Monobromthebaïn verhielt. Eine Analyse bewies die Identität:

Berechnet:	Gefunden:
für $C_{19}H_{20}BrNO_3$	
Br 20,5 %	21,26 %.

Die Verbindung konnte nicht krystallisirt erhalten werden, ebensowenig ein Salz der gebromten Base; daher wurde dieselbe nicht weiter berücksichtigt.

Spaltung des Thebaïns durch Chlor- oder Bromwasserstoffsäure.

Wie schon oben bemerkt, suchte ich nach einer Methode, welche das Thebenin in besserer Ausbeute liefere, als die von Hesse angegebene, welche mir anfangs nicht recht gelingen wollte. Ich versuchte daher die Einwirkung von concentrirter Salzsäure in geschlossener Röhre, also unter Druck, welche Modification des Verfahrens eventuell auch eine Abspaltung eines Alkyles zur Beobachtung bringen konnte.

Thebaïn wurde mit ungefähr der fünffachen Menge concentrirter Chlorwasserstoffsäure in ein Rohr eingeschmolzen und im Wasserbad erwärmt. Die Flüssigkeit färbte sich dunkel, und bei 80° begann die Ausscheidung langer Nadeln; das Erwärmen wurde fortgesetzt, bis sich diese nicht mehr zu vermehren schienen. Gewöhnlich dauerte die Operation bei Anwendung von 3 bis 5 Grm. etwa dreissig Minuten.

Beim Oeffnen der wieder kalt gewordenen Röhre machte sich Druck bemerkbar, und das ausströmende Gas brannte mit grün gefärbter Flamme. Der Inhalt des Rohres wurde auf einen Platinconus gebracht und mit concentrirter Salzsäure gewaschen, bis die zurückbleibenden Krystalle ungefärbt waren. Diese sind, in kaltem Wasser leicht löslich, auch Alkohol löst sie leicht auf; beim Erwärmen der alkoholischen Lösung erfolgt jedoch die Ausscheidung einer anderen Verbindung.

Die zuerst erhaltenen Krystalle sind ein saures Hydrochlorid; das vermittelst Alkohol erhaltene Salz dagegen das neutrale Hydrochlorid einer neuen Base $C_{17}H_{17}NO_3$, für welche ich, um sie als Umwandlungsproduct des Thebaïns zu charakterisiren, die Bezeichnung **Morphothebaïn** gewählt habe.

Das saure Hydrochlorid, dessen Darstellung oben beschrieben ist, wurde zur Analyse im Vacuum über Schwefelsäure und Aetzkali getrocknet.

0,1998 Grm. gaben 0,1291 Chlorsilber.

Berechnet:	Gefunden:
für $(C_{17}H_{17}NO_3HCl)_2HCl$	
HCl 1,55	15,7

Das Salz verliert beim Trocknen bei 100° Chlorwasserstoffsäure; die Zusammensetzung des Salzes ist zwar recht auffallend; ich glaubte aber derselben kein weiteres Interesse schenken zu sollen, weil sich die Natur und Zusammensetzung der Base aus den Analysen der anderen Salze mit Sicherheit ergiebt.

Ein entsprechendes saures Hydrobromid entsteht beim Erwärmen des Thebaïns mit rauchender Bromwasserstoffsäure in geschlossener Röhre. Die hier entstehenden Krystalle sind denen des sauren Hydrochlorids ganz ähnlich. Sie zeigen auch die gleichen Löslichkeitsverhältnisse und liefern beim Kochen mit Alkohol das in diesem unlösliche neutrale Hydrobromid des Morphothebaïns.

Zur Darstellung des Morphothebaïns empfiehlt sich die Anwendung von Bromwasserstoffsäure, weil diese eine bessere

Ausbeute liefert. Nach meinen Beobachtungen ist diese auch um so günstiger, je stärker die Säure ist; ich erhielt bis zu 25 % vom Gewicht des angewandten Thebaïns an saurem Hydrobromid.

Das durch Kochen des sauren Hydrochlorids mit Alkohol erhaltene neutrale Hydrochlorid ist in Alkohol so gut wie unlöslich. Aus Wasser kann es umkrystallisirt werden; es wird in Form eines krystallinischen Pulvers erhalten.

Das über Schwefelsäure getrocknete Salz gab folgende Zahlen bei der Analyse:

1) 0,2042 Grm. gaben 0,4736 CO_2 und 0,1189 H_2O.
2) 0,2066 Grm. gaben 0,4800 CO_2 und 0,1202 H_2O.
3) 0,1716 Grm. gaben 0,1756 Ag Cl.
4) 0,3034 Grm. gaben 11,8 Ccm Stickstoff, gemessen bei $b = 746$ Mm. und $t = 14°$.

Berechnet:	Gefunden:			
für $C_{17}H_{17}NO_3HCl$.	1.	2.	3.	4.
C 63,9	63,3	63,62	—	—
H 5,6	6,4	6,4	—	—
N 4,3	—	—	—	4,4
Cl 10,9	—	—	10,8	—

Das neutrale Hydrobromid, wie das chlorwasserstoffsaure Salz gewonnen, ist in Alkohol unlöslich, und löst sich auch in kaltem Wasser nur wenig; es wird in Form kleiner glänzender Prismen erhalten. Die Analyse des über Schwefelsäure getrockneten Salzes ergab folgende Zahlen:

1) 0,2118 Grm. gaben 0,4349 CO_2 und 0,1046 H_2O.
2) 0,3488 Grm. gaben 0,1778 Ag Br.

Berechnet:	Gefunden:	
für $C_{17}H_{17}NO_3HBr$.	1.	2.
C 56,4	56,0	—
H 4,94	5,4	—
Br 21,9	—	21,67

Das salpetersaure Salz des Morphothebaïns wurde dargestellt durch Umsetzung der erwärmten Lösung des Hydrobromides mit Silbernitrat; die filtrirte Lösung scheidet beim Abkühlen hübsche federartige Krystalle des Nitrates aus. Diese werden auch erhalten beim Lösen der freien Base in verdünnter Salpetersäure. Das Salz kann aus Wasser umkrystallisirt werden, färbt sich aber immer dabei etwas dunkel.

Das Salz enthält zwei Molecüle Krystallwasser, welche beim Trocknen bei 100° weggehen.

	Berechnet:	Gefunden
für $C_{17}H_{17}NO_3HNO_3 + 2H_2O$		
	H_2O 9,3	9,2

Es wurden eine ganze Anzahl von Stickstoffbestimmungen dieses Salzes ausgeführt; dieselben lieferten aber keine übereinstimmenden Zahlen.

Das Sulfat des Morphothebaïns wurde aus der freien Base gewonnen, indem diese, in Wasser suspendirt, mit verdünnter Schwefelsäure bis zur vollständigen Lösung versetzt wurde; beim Umrühren scheidet sich das Salz krystallinisch aus. Dieses lässt sich aus Wasser leicht umkrystallisiren und wird in grossen Krystallen gewonnen, welche dem monoklinen Systeme anzugehören scheinen. In kaltem Wasser und in Alkohol ist das Salz wenig löslich.

Das Salz enthält 7 Molecüle Wasser, welche es im Vacuum bei 100° bis 110° verliert.

1) 0,1586 Grm. gaben 0,0252 H_2O.
2) 0,1200 Grm. gaben 0,0340 $BaSO_4$.

	Berechnet:	Gefunden:	
für $(C_{17}H_{17}NO_3)_2H_2SO_4 + 7H_2O$		1.	2.
	H_2O 15,75	15,88	—
	H_2SO_4 12,2	—	11,9

Eine Lösung des Morphothebaïnsulfats in Wasser ist optisch inactiv.

Das freie Morphothebaïn wird aus den Lösungen seiner Salze durch Ammoniak, Alkalien oder deren Carbonaten gefällt in weissen amorphen Flocken, welche sich an der Luft bald blau färben. In einem Ueberschuss von Alkali ist die Base leicht löslich, und kann aus dieser Lösung durch Säuren gefällt werden. In Alkohol, Aether und Chloroform ist die Base leicht löslich; sehr wenig dagegen in Wasser.

Aus Methylalkohol oder aus Benzol krystallisirt die Base in gut ausgebildeten, glänzenden Krystallen, welche bei 190° bis 191° schmelzen.

In concentrirter Schwefelsäure löst sich das Sulfat der Base ohne charakteristische Färbung auf; beim Erwärmen schwärzt sich die Lösung.

Das Morphothebaïn ist nicht giftig; eine Lösung des Hydrochlorides, in Menge bis zu 0,2 Grm. einem Meerschweinchen injicirt, blieb ganz ohne Wirkung.

Von Fällungsreactionen des Hydrochlorides des Morphothebaïns beobachtete ich folgende:

Mit Platinchlorid und Goldchlorid entstehen Fällungen der Doppelsalze. Diese sind jedoch amorph und werden beim Erwärmen zersetzt.

Mit molybdänsaurem Ammon entsteht ein weisser krystallinischer Niederschlag; Pikrinsäure giebt eine gelbe Fällung.

Ferrocyankalium liefert einen weissen amorphen Niederschlag; während eine Lösung von Quecksilberchlorid in Jodkalium eine gelbrothe Fällung verursacht. Jodwissmuthkalium giebt eine dicke, rothbraune, amorphe Ausscheidung.

Was nun die Bildung des Morphothebaïns aus Thebaïn anbetrifft, so findet sie offenbar nach einer der beiden Gleichungen statt:

1) $C_{19}H_{21}NO_3 + HCl = C_{17}H_{17}NO_3 + C_2H_5Cl.$
2) $C_{19}H_{21}NO_3 + 2HCl = C_{17}H_{17}NO_3 + 2CH_3Cl.$

Da, wie aus den später mitzutheilenden Versuchen sich ergiebt, sowohl Thebaïn als Morphothebaïn tertiäre Basen sind, können die Alkoholradicale nur aus Aethoxyl- oder Methoxylgruppen abgespalten sein; es kann sich nicht um

den Uebergang einer tertiären Base in eine secundäre handeln. Die Bildung eines Alkylchlorides gab sich schon bei der Darstellung des Morphothebaïns zu erkennen, denn wie oben erwähnt wurde, öffneten sich die Röhren unter Druck und das ausströmende Gas brannte mit grüner, eine Chlorverbindung anzeigende Flamme.

Um das Vorhandensein der Hydroxylgruppen im Morphothebaïn nachzuweisen, wurde zur Darstellung von Säurederivaten geschritten.

Monoacetylmorphothebaïn. Diese Verbindung wird erhalten bei der Einwirkung von Essigsäureanhydrid und Natriumacetat auf bromwasserstoffsaures Morphothebaïn. Das Gemisch wurde im Wasserbad einige Stunden erwärmt, das Reactionsproduct zur Entfernung von überschüssigem Anhydrid mit Alkohol behandelt, und sodann mit Wasser versetzt; die in diesem unlösliche Verbindung wurde aus verdünntem Alkohol umkrystallisirt.

Aus der Analyse ergiebt sich die Zusammensetzung eines Monoacetylmorphothebaïns.

0,1890 Grm. gaben 0,4705 CO_2 und 0,1104 H_2O.

Berechnet:	Gefunden:
für $C_{17}H_{16}NO_3(C_2H_3O)$	
C 70,1	69,9
H 5,7	6,4

Die Verbindung krystallisirt in kleinen glänzenden Blättchen, welche bei 183° schmelzen.

Diese Acetylverbindung wurde mit Acetanhydrid von Neuem auf 150° erwärmt, wurde aber dabei nicht verändert; als sie dann mit Acetylchlorid in geschlossener Röhre auf 100° im Wasserbad erwärmt wurde, war ein harziges Reactionsproduct entstanden.

Es ist demnach nur gelungen, eine Acetylgruppe einzuführen, und wäre daher die Umwandlung des Thebaïns in Morphothebaïn durch die erste der oben gegebenen Gleichungen auszudrücken; die Beziehungen der beiden Basen würden durch folgende Formeln dargestellt:

$\underbrace{C_{17}H_{16}NO_2OC_2H_5}$ $\underbrace{C_{17}H_{16}NO_2OH}$

Thebaïn. Morphothebaïn.

Die chlor- und bromwasserstoffsauren Mutterlaugen von der Darstellung des Morphothebaïns mussten noch eine grosse Menge von Nebenproducten enthalten, und man konnte auch mit verschiedenen Reagentien Fällungen gewinnen. Jedoch waren diese immer amorph, und es gelang nicht, irgend eine Verbindung zu erhalten, mit der man mit Aussicht auf Erfolg hätte weiter arbeiten können.

Die Einwirkung von Jodwasserstoffsäure auf Thebaïn verlief nicht in der gleichen Richtung, wie die der Salzsäure und Bromwasserstoffsäure. Es wurden als Producte derselben nur schmierige Körper erhalten, und dürfte dies wohl auf die reducirenden Eigenschaften der Jodwasserstoffsäure zurückzuführen sein.

Da es nicht unmöglich war, dass das Morphothebaïn erst secundär aus Thebenin entstehe, wurde ein Versuch gemacht, dieses in Morphothebaïn überzuführen, und es zu dem Zweck unter den gleichen Bedingungen wie Thebaïn mit rauchender Bromwasserstoffsäure behandelt; aber es wurde nur ein amorphes, harziges Product erhalten.

Um die Natur des Thebaïns festzustellen, wurde sein Verhalten gegen Alkyljodide untersucht; wie man wohl schon voraussetzen durfte, verhält es sich als tertiäre Base; die Alkyljodide werden einfach addirt.

Addition von Alkyljodiden an Thebaïn.

Thebaïnmethyljodid. Thebaïn wurde mit Methyljodid und Methylalkohol kurze Zeit im Wasserbad erwärmt und sodann wasserfreier Aether zugesetzt. Dieser fällt das bald krystallinisch werdende Additionsproduct aus. Beim

Umkrystallisiren aus Alkohol, in welchem es ziemlich leicht löslich ist, erhält man schwach gelb gefärbte, kurze Prismen.

Die aus Alkohol erhaltenen Krystalle enthalten ein Molecül Alkohol, welcher bei 100° im Vacuum weggeht.

Die lufttrockenen Krystalle gaben bei der Analyse folgende Zahlen:

1) 0,2409 Grm. gaben 0,4607 Grm. CO_2 und 0,1377 H_2O.
2) 0,2093 Grm. gaben 0,4050 Grm. CO_2 und 0,1150 H_2O.
3) 0,4136 Grm. verloren bei 100° 0,0390 Grm. C_2H_5OH.
4) 0,3618 Grm. verloren bei 100° 0,0351 Grm. C_2H_5OH.

Berechnet: für $C_{19}H_{21}NO_3CH_3J + C_2H_6O$		Gefunden: 1.	2.	3.	4.
C	53,0	52,1	52,77	—	—
H	6,2	6,1	6,1	—	—
C_2H_6O	9,2	—	—	9,4	9,7

Die bei 100° im Vacuum alkoholfrei gemachte Substanz lieferte folgende Zahlen:

1) 0,2588 Grm. gaben 0,5017 CO_2 und 0,1256 H_2O.
2) 0,2402 Grm. gaben 0,4639 CO_2 und 0,1141 H_2O.

Berechnet: für $C_{19}H_{21}NO_3CH_3J$:		Gefunden: 1.	2.
C	53,0	52,87	52,5
H	5,3	5,4	5,2

Thebaïnaethyljodid. Wie bei der Methyljodidverbindung wurde die Base mit Aethyljodid behandelt und das durch Aether gefällte Additionsproduct aus Alkohol umkrystallisirt. Es krystallisirt aus Alkohol in feinen, gelblichen Nadeln, welche keinen Alkohol enthalten wie das Methyljodidderivat.

Thebaïnbenzylchlorid wurde dargestellt durch Erwärmen des Thebaïns mit Benzylchlorid in alkoholischer Lösung. Die entstehende Verbindung krystallisirt aus Alkohol in sternförmig vereinigten Nadeln.

Auch das aus dem Thebaïn entstehende Morphothebaïn ist eine tertiäre Base; es addirt leicht Alkylhalogene; das bei der Umwandlung abgespaltene Alkyl kann daher nicht an Stickstoff gebunden gewesen sein.

Addition von Alkyljodiden an Morphothebaïn.

Morphothebaïnmethyljodid. Wenn man die Base mit Methyljodid in methylalkoholischer Lösung einige Zeit im Wasserbad erwärmt, findet eine Ausscheidung von Krystallen statt, welche die Form quadratischer Tafeln haben, und meist etwas braun gefärbt sind. In Alkohol ist diese Verbindung nicht löslich, sie konnte dagegen aus starker Essigsäure leicht umkrystallisirt werden. Die Analyse beweist die Zusammensetzung $C_{17} H_{17} NO_3 CH_3 J$.

1) 0,1721 Grm. gaben 0,3205 CO_2 und 0,0848 H_2O.
2) 0,2428 Grm. gaben 0,4554 CO_2 und 0,1212 H_2O.

Berechnet für:	Gefunden:	
$C_{17} H_{17} NO_3 CH_3 J$.	1.	2.
C 50,8	50,78	51,1
H 4,7	5,4	5,5

Morphothebaïnaethyljodid. Eine ätherische Lösung der Base wurde auf dem Wasserbad mit Aethyljodid erwärmt; das sich ausscheidende Additionsproduct ist wie das Morphothebaïnmethyljodid in Alkohol unlöslich. Aus Essigsäure umkrystallisirt bildet es gut ausgebildete, anscheinend rhombische Krystalle.

Das Morphothebaïnbenzylchlorid, auf gleiche Weise dargestellt, bildet kleine Nadeln; es ist in Wasser ziemlich leicht löslich, wenig dagegen in Alkohol.

Wie in der Einleitung schon ausgesagt, konnten v. Gerichten und Schrötter beweisen, dass das Morphin ein Derivat des Phenanthrens sei. Sie erhielten diesen Kohlenwasserstoff sowohl durch Vermittelung einer Destillation mit

Zinkstaub, als auch aus den Zersetzungsproducten der oben genannten Ammoniumhydroxyde. Von ganz besonderem Interesse musste nun der Nachweis sein, ob auch Thebaïn ein Derivat des Phenanthrens sei. Zu diesem Zwecke schien mir das Thebaïmethylhydroxyd verwendbar, da ein Versuch zeigte, dass sich schon dieses selbst zersezt, dass nicht eine Umwandlung in eine dem Methylmorphimethin entsprechende Verbindung nothwendig ist, wozu wohl das schwierig zu beschaffende Material gefehlt haben würde.

Zersetzung des Thebaïnmethylhydroxydes.

Fein gepulvertes Thebaïnmethyljodid wurde in Wasser suspendirt und mit frischgefälltem Silberoxyd in geringem Ueberschusse anhaltend geschüttelt und zur Vollendung der Umsetzung noch einen Tag lang, ohne zu erwärmen, stehen gelassen. Die von dem Jodsilber abfiltrirte Lösung ist stark alkalisch und riecht nach Trimethylamin.

Um die Zersetzung herbeizuführen, wurde die Lösung im Wasserbade erwärmt und ein Wasserstoffstrom hindurchgeleitet. Die entstehende flüchtige Base wurde in Chlorwasserstoffsäure aufgefangen. Während des Erwärmens schieden sich aus der Lösung dunkelgefärbte, theerige Producte aus. Nach mehrstündigem Erwärmen schien die Reaction beendet zu sein, und es wurde Wasserdampf eingeleitet, um die flüchtigen Basen vollkommen überzutreiben.

Die salzsaure Lösung der flüchtigen Basen wurde zunächst einer Untersuchung unterworfen. Die nach dem Entfernen der überschüssigen Salzsäure zurückbleibenden Hydrochloride wurden in wenig Wasser gelöst und mit Platinchlorid versetzt, wodurch ein gelbes Platinsalz krystallinisch ausgefällt wurde. Dieses ist schon in kaltem Wasser löslich, aber unlöslich in Alkohol; aus Wasser umkrystallisirt, wird es in kleinen glänzenden Blättchen erhalten. Da eine mikroskopische Untersuchung zeigte, dass noch kleine Verunreinigungen anhafteten, wurde das Salz noch mit heissem Alkohol behandelt; es sah dann vollkommen homogen aus.

Die Analyse gab folgende Resultate:

1) 0,4275 Grm. gaben 0,2137 CO_2 und 0,1385 H_2O.
2) 0,1973 Grm. gaben 0,0731 Pt.

Gefunden:	Berechnet: für $(NC_3H_9HCl)_2PtCl_4$
C 13,6	13,5
H 3,59	3,77
Pt 37,05	37,16

Diese Zahlen kommen den für das Platinsalz des Trimethylamins berechneten sehr nahe, aber dieses ist nach A. W. Hofmann und Hesse[1] in Alkohol leicht löslich; auch ein directer Vergleich mit dem Trimethylaminplatinsalz spricht nach meiner Beobachtung nicht für eine Identität der vorliegenden Base mit dem Trimethylamin.

Eine primäre Base liegt auch nicht vor, denn die Carbylaminreaction nach Hofmann konnte ich nicht beobachten.

Setzt man zu der Lösung des Hydrochlorides Bromwasser, so tritt sofort Entfärbung ein, und es entsteht ein Niederschlag; diesen halte ich für ein Additionsproduct. Aus ihm wurde ein Platinsalz gewonnen, welches Brom und 30,01% Platin enthielt. Dieses Verhalten deutet vielleicht auf ein ungesättigtes Amin; die oben mitgetheilte Analyse würde auch auf ein solches für eine Base NC_3H_7 stimmen:

Berechnet: für $(C_3H_7NHCl)_2PtCl_4$	Gefunden:
C 13,7	13,6
H 3,05	3,59
N 37,0	37,05

Zu einer weiteren Untersuchung der flüchtigen Base reichte leider das Material nicht aus.

---

[1] Eisenberg (Ber. 13. 1667) behauptet die Schwerlöslichkeit des Trimethylaminplatinchlorides.

Der Rückstand von der Zersetzung des Thebaïnmethylhydroxydes, die wässerige Lösung und die schon erwähnten ausgeschiedenen theerigen Producte boten einer Untersuchung viele Schwierigkeiten. In der wässerigen Lösung sind noch basische Körper, welche in Form der Platinsalze abgeschieden wurden; es zeigte sich jedoch, dass diese nicht einheitlich waren, und da sie auch nicht krystallisirten, musste bei der geringen Menge derselben von einer Untersuchung abgesehen werden.

Die nichtbasischen Spaltungsproducte wurden einer successiven Behandlung mit Eisessig, mit Alkohol und Chloroform unterworfen und die schwerlöslichen Producte sodann in wenig Nitrobenzol gelöst. Auf Zusatz von Petroleumäther scheiden sich aus dieser Lösung bei längerem Stehen kleine Nadeln aus.

Diese Nadeln enthalten keinen Stickstoff, sie sind wenig löslich in Alkohol, unlöslich in Petroleumäther, Chlorwasserstoffsäure oder Alkalien, löslich dagegen in Eisessig, Nitrobenzol, Chloroform und Schwefelkohlenstoff.

Die Analyse von Substanz verschiedener Darstellung gab die folgenden Zahlen:

1) 0,2385 gaben 0,6485 CO_2 und 0,1152 H_2O.
2) 0,1469 gaben 0,3908 CO_2 und 0,0730 H_2O.
3) 0,1798 gaben 0,4848 CO_2 und 0,0910 H_2O.

Gefunden:	1.	2.	3.
C	74,1	72,5	73,5
H	5,3	5,5	5,6

Als wahrscheinlichste Formel berechnet sich danach die Formel: $C_{14}H_{12}O_3$, welche verlangt:

C 73,6
H 5,26

Bei 280° schmilzt die Verbindung noch nicht.

Durch Behandlung dieses Spaltungsproductes mit Salpetersäure erhielt ich einen gut charakterisirten Körper, welcher den Eigenschaften nach ein Oxychinon sein könnte. Zur Darstellung dieser Verbindung wurde der vorerwähnte

Körper in Eisessig gelöst, und wenige Tropfen concentrirter Salpetersäure zugesetzt. Aus der Lösung schied sich beim Stehen eine rothbraune Verbindung ab, welche aus Nitrobenzol, Alkohol und Aether umkrystallisirt werden konnte.

Die Analyse dieses in Alkali löslichen Körpers gab folgende auf die Formel: $C_{12} H_8 O_3$ stimmende Zahlen:

0,1994 Grm. gaben 0,5229 CO_2 und 0,0725 H_2O.

Berechnet für: $C_{12} H_8 O_3$	Gefunden:
C 72,00	71,5
H 4,00	4,04

Aus dem Theer, welcher bei der Zersetzung des Thebaïnmethylhydrxydes entsteht, konnten ausser der beschriebenen Verbindung $C_{14} H_{12} O_3$ keine Verbindungen isolirt werden, es schienen phenolartige Körper vorhanden zu sein. — Die Versuche in dieser Richtung mussten damit abgebrochen werden.

Die Zersetzung des Thebaïnmethylhydroxydes verläuft offenbar complicirt; die Ausbeute an den beschriebenen Verbindungen ist nur gering; und es ist nach den vorhandenen Beobachtungen nicht möglich, eine Gleichung für die Spaltung zu geben. Versucht man jedoch, sich eine Vorstellung von den Beziehungen der beiden Verbindungen $C_{14} H_{12} O_3$ und $C_{12} H_8 O_3$ zu machen, so kommt in Betracht, dass die zweite die Eigenschaften eines Oxychinons hat. Vielleicht sind ihre Beziehungen in folgenden Formeln auszudrücken:

$$C_{12} H_7 \begin{cases} O_2 \\ OC_2 H_5 \end{cases} \qquad C_{12} H_7 \begin{cases} O_2 \\ OH \end{cases}.$$

Danach würde dann auch im Thebaïn ein Aethoxyl vorhanden sein, während die Auffassung dieser Base als eines Dimethyläthers für jene Verbindungen zu den folgenden unwahrscheinlichen Formeln führen würde:

$$C_{12} H_5 \begin{cases} OH \\ (OCH_3)_2 \end{cases} \qquad C_{12} H_7 \begin{cases} OH \\ O_2 \end{cases}.$$

Sowohl diese Betrachtungen als die Beobachtung, dass Morphothebaïn nur ein Säureradikal aufnimmt, weisen auf ein Aethoxyl im Thebaïn hin; jedoch möchte ich es für

nicht unwahrscheinlich halten, dass dennoch zwei Methoxyle vorhanden sind. Käme dem Oxydationsproduct des Spaltungsproducts $C_{14}H_{12}O_3$ nicht die Zusammensetzung $C_{12}H_8O_3$, sondern $C_{12}H_6O_3$ zu (Berechnet 72,72 C u. 3,04 H, Gefunfunden 71,5 C u. 4,04 H), so würden die Beziehungen der beiden Verbindungen durch folgende Formeln dargestellt:

$$C_{12}H_5\begin{cases}OH\\(OCH_3)_2\end{cases} \qquad C_{12}H_5\begin{cases}OH\\O_2\end{cases}.$$

Die Chinonnatur der zweiten Verbindung gegenüber der farblosen ersteren würde in diesen Formeln eine bessere Erklärung finden.

Als Wahrscheinlichkeitsgrund gegen die Annahme eines Aethoxyl im Thebaïn darf vielleicht auch bemerkt werden, dass das Aethyl als Bestandtheil in der Natur vorkommender Verbindungen nur sehr selten beobachtet wurde.

Dieses sind jedoch nur Vermuthungen, da ich selbst die Zusammensetzung jener Verbindungen nicht als sicher angeben kann. Eine sichere Entscheidung der Frage, ob Thebaïn ein Phenanthrenderivat sei wie Morphin, haben die vorstehenden Versuche nicht erbracht; jedoch scheint dieselbe zu verneinen zu sein.

Als wesentliches Resultat der vorstehend mitgetheilten Versuche ergiebt sich Folgendes:

1) Thebaïn ist eine tertiäre Base.

2) Einwirkung von concentrirter Chlor- oder Bromwasserstoffsäure auf Thebaïn $C_{19}H_{21}NO_3$ führt zu einer Base $C_{17}H_{17}NO_3$: Morphothebaïn.

4) Morphothebaïn enthält ein Hydroxyl, da ein Monoacetylderivat dargestellt werden konnte. Danach würde die Entstehung dieser Base aus Thebaïn wie folgt auszudrücken sein:

$$C_{19}H_{21}NO_3 + HCl = C_{17}H_{17}NO_3 + C_2H_5Cl;$$

neben derselben ist jedoch folgende Gleichung noch zu berücksichtigen:

$$C_{19}H_{21}NO_3 + 2HCl = C_{17}H_{17}NO_3 + 2CH_3Cl.$$

Eine Entscheidung, ob Thebaïn ein Aethoxyl oder zwei Methoxyle enthalte, brachten die Versuche noch nicht.

3) Morphothebaïn ist eine tertiäre Base.

5) Das Additionsproduct des Thebaïns mit Methyljodid wird durch Behandlung mit Silberoxyd und Erwärmen gespalten. Die Spaltung verläuft complicirt und konnte nicht vollständig untersucht werden. Der entstehenden flüchtigen Base kommt die Zusammensetzung NC_3H_9 oder NC_3H_7 zu, während die Analysen der stickstofffreien Verbindung auf die Formel $C_{14}H_{12}O_3$ führen. Die Behandlung der letzteren mit Salpetersäure lieferte eine Verbindung $C_{12}H_8O_3$. Macht man die Voraussetzung, dass die beim Uebergang des Thebaïns in Morphothebaïn austretenden Alkyle noch in jenem Spaltungsproduct enthalten sind, wozu man berechtigt ist, so würde daraus folgen, dass dem Thebaïn nicht das Phenanthren zu Grunde liegt.

6) Ein bedeutsamer Unterschied des Thebaïns vom Morphin resp. Codeïn zeigt sich darin, dass das Thebaïn sich schon nach Anlagerung des ersten Alkyljodids spaltet, während aus dem Codeïn das Methylmorphimethin dargestellt werden muss, und erst die aus diesem entstehende Ammoniumbase der Spaltung unterliegt. Aus diesem Verhalten würde gemäss dem in der Einleitung Gesagten folgen, dass im Thebaïn der Stickstoff nicht in einem Ring gebunden ist. Danach wäre das Thebaïn nicht als Pyridin-Derivat aufzufassen.

Meinem verehrten Lehrer Herrn Prof. Zincke und Herrn Dr. W. Roser, unter deren Leitung ich die mitgetheilten Versuche im chemischen Institute der Universität Marburg ausführte, bin ich für die Hülfe, die sie mir zu Theil werden liessen, zu grossem Danke verpflichtet.